

Циррозы печени вирусной этиологии у детей

Ф. И. ИНОЯТОВА, Г. З. ИНОГАМОВА

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр Педиатрии МЗ РУз, Ташкент, Узбекистан

Цель — изучение структуры циррозов печени (ЦП) у детей Узбекистана.

Обследовано 135 детей с ЦП вирусной этиологии в возрасте 7—15 лет жизни.

Установлено, что в структуре вирусных циррозов печени у детей превалирует смешанная этиология (77,1%) с преобладанием HDV-инфекции (B + C + D — 35,6% и B + D — 23,7%).

Микст-инфекция рассматривается как предиктор прогрессирования болезни, особенно в случаях наложения HDV-инфекции, что также выражалось частым выявлением декомпенсированной стадии ЦП класса C по Child-Pugh и осложнений. Уровни N-терминальных пропептидов и C-терминальных телопептидов коллагена I типа у детей с ЦП могут служить маркерами уровня компенсации и прогрессирования заболевания.

Ключевые слова: цирроз печени, этиология, HDV-инфекция, дети

Liver Cirrhosis of the Viral Etiology in Children

F. I. Inoyatova, G. Z. Inogamova

Republic Specialized Scientific-practical medical Center of Pediatrics of the Ministry of Health of Uzbekistan, Tashkent, Uzbekistan

The structure of liver cirrhosis (LC) in children of Uzbekistan was studied.

135 children with viral etiology of liver cirrhosis at the age of 7—15 years of life were examined.

It was established that in the structure of viral liver cirrhosis in children, mixed etiology prevails (77.1%) with a predominance of HDV infection (B + C + D — 35.6% and B + D — 23.7%).

Mixed infection is considered as a predictor of disease progression, especially in cases of overlap of HDV infection, which was also expressed by the frequent identification of the decompensated stage of the liver cirrhosis C-class of Child-Pugh and complications. Levels of N-terminal propeptides and C-terminal telopeptides of type I collagen in children with liver cirrhosis can serve as markers of compensation and progression of the disease.

Keywords: liver cirrhosis, etiology, HDV infection, children

Для цитирования: Ф. И. Иноятова, Г. З. Иногамова. Циррозы печени вирусной этиологии у детей. Детские инфекции. 2018; 17(4):29-33. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2018-17-4-29-33>

For citation: F. I. Inoyatova, G. Z. Inogamova. Liver Cirrhosis of the Viral Etiology in Children. Detskie Infektsii=Children's Infections. 2018; 17(4):29-33. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2018-17-4-29-33>

Контактная информация: Иноятова Флора Ильясовна, д.м.н., профессор, зав. отделом гепатологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра Педиатрии МЗ РУз, Ташкент, Узбекистан; **Flora Inoyatova**, MD, Professor, Head of Hepatology Department of the Republic Specialized Scientific-practical medical Center of Pediatrics of the Ministry of Health of Uzbekistan; Tashkent, Uzbekistan; hepar.child@yandex.ru

По данным ВОЗ, среди причин смерти цирроз печени (ЦП) занимает восьмое место, а в экономически развитых странах мира входит в число шести основных грозных заболеваний [1, 2]. В то же время если учесть, что ЦП может быть конечной стадией развития как прогрессирующих, так и скрытых форм хронической патологии печени, и развитие рака печени на фоне цирроза в 70—90% случаев [3—6], то не трудно представить, какой колоссальный экономический и социальный ущерб обществу и государствам наносит данная патология. Причинами формирования ЦП могут выступать многие факторы, среди которых лидирующее место занимает вирусная инфекция, характеризующаяся развитием тяжелых осложнений и высокой частотой инвалидизации больных детей [7—11]. При этом, более чем у 50% больных манифестация болезни происходит на этапе декомпенсации, что свидетельствует о неблагоприятном прогнозе заболевания, где в 70% случаев единственным методом рассматривается трансплантация печени, проведение которой весьма ограничено [12]. Данные факты определяют необходимость проведения своевременных диагностических и лечебных мероприятий. У детей данная проблема остается малоизученной и нерешенной, что

что свидетельствует о необходимости изучения многих узловых вопросов проблемы ЦП у детей.

Цель — изучить структуру ЦП вирусной этиологии, особенности клинического течения и информативность сывороточных тестов фиброза печени у детей.

Материалы и методы исследования

Обследовано 148 детей с диагнозом ЦП, в возрасте 7—15 лет жизни, которые находились на диспансерном учете РСНПМЦ Педиатрии МЗ РУз. Получено информированное согласие родителей. Мальчиков было 58,1%, девочек 41,9%. Давность заболевания составила $5,3 \pm 0,2$ года. В зависимости от тяжести течения ЦП, больные распределились: класс А — 35,6%, класс В — 34,2%, класс С — 30,2% по Child-Pugh [1]. Диагноз ЦП основывался на данных анамнестического, клинического, биохимического (АлАТ, АсАТ, общий билирубин/фракции, щелочная фосфатаза, γ -глутамилтрансфераза, тимоловая проба, γ -глобулин, альбумин, протромбиновое время и тромбоциты, креатинин) и инструментального обследования (УЗИ и эластометрия на сканере HD3 фирмы «Toshiba» с доплерографией сосудов портальной системы; МРТ, ЭГДС). Методами ПЦР и ИФА про-

Таблица 1. Развитие осложнений ЦП у детей в зависимости от вида инфицирования
Table 1. The development of complications of liver cirrhosis in children, depending on the type of infection

Complications	Etiology of liver cirrhosis			
	B + C, (I)	B + C + D, (II)	B + D, (III)	Monoinfection (IV)
Hepatic encephalopathy	33,3 ± 9,6 ^b	81,2 ± 5,6 ^a	78,1 ± 7,3 ^{a,c}	22,5 ± 7,5
Gastrointestinal bleeding	41,6 ± 10,0 ^b	91,6 ± 4,0 ^{a,d}	68,7 ± 8,1 ^{a,c}	35,4 ± 8,5
Hepatorenal syndrome	8,3 ± 4,9 ^b	41,6 ± 7,1 ^a	15,6 ± 6,4	3,2 ± 3,1
Bacterial infections	58,3 ± 10,0 ^a	70,8 ± 6,5 ^a	68,7 ± 8,1 ^a	29,0 ± 8,1

Достоверность различий: а — к группе детей с моноинфекцией; b — I и II; c — I и III; d — II и III группами (p < 0,05 — 0,001)
 Reliability of differences: a — to the group of children with monoinfection; b — I and II; c — I and III; d — II and III groups (p < 0.05 — 0.001)

водили верификацию HBV, HCV, HDV («Bio-Rad», «AmplifySens[®]-FL», USA), терминальные N-пропептиды и С-телопептиды коллагена I типа в сыворотке крови («Cloud-Clone Corporation», USA). Статистическая обработка проводилась методом вариационной статистики с применением t-критерия Стьюдента по специальной программе Excel-2012.

Результаты и их обсуждение

Изучение структуры ЦП вирусной этиологии у детей (рис. 1) позволило установить высокую частоту микст-инфекции (77,1% против 22,9% моноинфекции, p < 0,001). При микст-инфекции выявлялись такие сочетания как HBV + HCV (17,7%), HBV + HDV (23,7%) и HBV + HCV + HDV (35,6%). В структуре моноинфекции доминировала HBV-инфекция (15,6%), что было в 2,0 раза чаще относительно детей с ЦП HCV-этиологии (7,4%).

Согласно анамнестическим данным, темпы прогрессирования патологического процесса в цирроз зависели от вида инфицирования (рис. 2). В наиболее ранние сроки от момента инфицирования формирование ЦП отмечалось среди детей с микст-инфекцией (p < 0,05 относительно группы с моноинфекцией). Если при моноинфекциях HBV и HCV от момента инфицирования до постановки диагноза

проходило, в среднем, 7,9 ± 0,8 и 9,9 ± 0,9 лет, то при суперинфицировании HCV на HBV-инфекцию сроки сокращались до 5,9 ± 0,6 лет соответственно. В случае суперинфицирования HDV на HBV-инфекцию период формирования ЦП был короче и составил 4,2 ± 0,3 лет. Наряду с этим, в наиболее короткие сроки, независимо от последовательности вида инфицирования, развитие ЦП отмечалось у детей с тройной B + C + D-инфекцией (3,2 ± 0,3 лет). Таким образом, предположительно значимым фактором в 7 прогрессировании заболевания в цирроз является кратность вирусов и длительная их репликация.

Оценка степени тяжести ЦП по шкале Чайлд-Пью подтвердила значение микст-инфекции в прогрессировании заболевания, где большинство больных находились в клинической стадии декомпенсации (класс C), особенно при B + D и B + C + D инфицировании (50% и 70,8% соответственно, p < 0,05). В отличие, большинство больных детей с моноинфекцией находились в компенсированной фазе ЦП (класс A), что соответствовало 66,6% при HBV- и 80% при HCV-инфекции (p < 0,01).

Для ЦП независимо от этиологии был характерен большой спектр клинических синдромов (рис. 3).

Выраженность их зависела от вида инфицирования — чем больше кратность вирусов, тем тяжелее протекало заболевание. При этом, достоверные различия с группой детей с моноинфекцией были получены только в случаях наличия HDV-инфекции, что свидетельствовало о высокой патогенности данного вируса. Так, в случаях тройного инфицирования все синдромы имели высокую частоту встречаемости и выраженность, в то же время для B + D-инфекции можно выделить такие синдромы, как холестатический в виде иктеричности кожи, склер и кожного зуда, диспепсический в

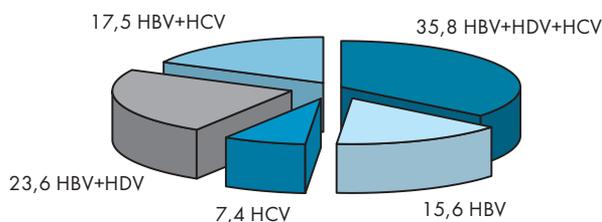


Рисунок 1. Структура цирроза печени вирусной этиологии у детей (%)
Figure 1. The structure of liver cirrhosis of viral etiology in children (%)

Таблица 2. N-терминальные пропептиды и C-терминальные телопептиды коллагена I типа у детей, больных ЦП в зависимости от вида инфицирования

Table 2. N-terminal propeptides and C-terminal telopeptides of type I collagen in children with liver cirrhosis depending on the type of infection

Indicators of procollagen I type	Etiology of liver cirrhosis				
	B + C, (I)	B + C + D, (II)	B + D, (III)	Monoinfection, (IV)	Control
N-terminal propeptides, Pg/ml	2,961 ± 0,14* b	5,016 ± 0,28* ^{ad}	4,208 ± 0,67* ^{ac}	2,403 ± 0,57*	1,265 ± 0,26
C-terminal telopeptides pg/ml	0,577 ± 0,08 ^{ab}	0,291 ± 0,04* ^{ad}	0,477 ± 0,07* ^a	1,209 ± 0,04*	0,967 ± 0,15

Достоверность различий: а – к группе детей с моноинфекцией; b – I и II; с – I и III; d – II и III группами (p < 0,05 – 0,001)
 Reliability of differences: a – to the group of children with monoinfection; b – I and II; c – I and III; d – II and III groups (p < 0.05 – 0.001)

виде тошноты, рвоты, метеоризма и нарушения стула, а также сохранение длительного (более 1,2 ± 0,2 мес.) субфебрилитета (59,3%, p < 0,05).

Частыми осложнениями ЦП, определяющими прогноз заболевания, являются энцефалопатия, кровотечения из варикозно-расширенных вен (ВРВ) с развитием печеночной комы, гепаторенальный синдром и присоединение бактериальной инфекции [11, 13]. Перечисленные осложнения в различной степени встречались среди обследованных детей в зависимости от вида инфицирования (табл. 1). Печеночно-клеточная недостаточность с развитием энцефалопатии наиболее часто формировалась у больных с B + C + D- и B + D-инфекцией (81,2% и 78,1% соответственно, p < 0,001). А при ЦП B + C – только у 33,3% детей, из которых в 16,6% случаев энцефалопатия развивалась в результате портосистемной недостаточности. Эпизоды кровотечений из ВРВ пищевода и желудка наиболее часто наблюдались у больных с тройным инфицированием (91,6%, p < 0,01), на втором месте находились больные с дельта-инфекцией (68,7%). В основном это были больные с ЦП класса С. Эндоскопическая степень варикозных узлов пищевода коррелировала с сонографической степенью портальной гипертензии, а вероятность кровотечения была высокой при портальной гипертензии III степени и ВРВ пищевода III–IV степени. Кроме размера ВРВ, риск развития кровотечения (в 2–3 раза) зависел от наличия red color sings («красных полос на варикозных венах») и тяжести заболевания. После развития кровотечения оценка по Чайлд-Пью достоверно увеличивалась (p < 0,05). Рецидивы кровотечений в течении года наблюдались в основном у детей с тройным инфицированием (43,7%). Среди других осложнений гепаторенальный синдром отмечался в 20,7% случаев из

общего числа детей, причем с большей частотой при тройном инфицировании (41,6%, p < 0,05). Частота присоединения инфекций (пневмония, плеврит, миокардит и т.д.) зависела от тяжести ЦП. Наиболее подвержены бактериальным инфекциям были больные ЦП класса В (77,1%) и особенно С (97%). Важно отметить, что развитие осложнений значительно усугубляли течение и прогноз ЦП. У детей с ЦП при моноинфицировании рассматриваемый вид осложнений выявлялся только у трети (29%) больных (p < 0,001).

В основе патогенеза ЦП лежат процессы фиброобразования, диагностическим стандартом которого является биопсия печени. В силу ряда причин (инвазивность, развитие побочных реакций, погрешности при получении материала в контексте с sampling error, несоответствие локального участка ткани тотальному процессу в печени), неправильная трактовка результатов с расхождением диагноза в 20–30% случаев и т.п.) у детей не всегда представляется возможным проведение данной

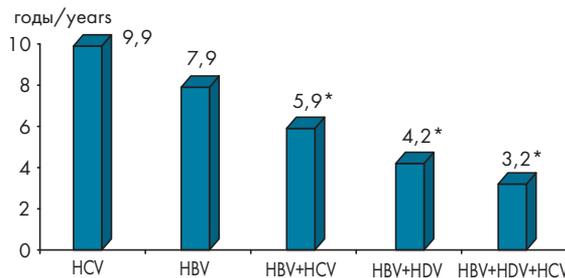


Рисунок 2. Темпы прогрессирования хронического вирусного гепатита в цирроз печени у детей в зависимости от вида инфицирования

* – достоверность различий к группе детей с моноинфекцией
Figure 2. Progression rates of chronic viral hepatitis to cirrhosis in children depending on the type of infection
 * – reliability of differences to the group of children with monoinfection

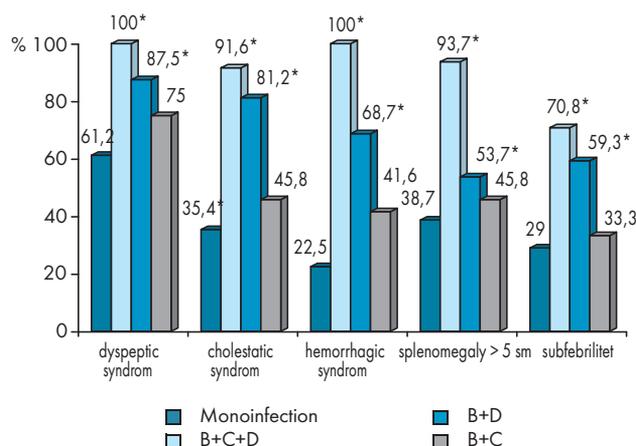


Рисунок 3. Частота встречаемости клинических синдромов у детей с ЦП в зависимости от вида инфицирования
* — достоверно к группе больных с моноинфекцией ($p < 0,05 - 0,001$)

Figure 3. The frequency of occurrence of clinical syndromes in children with liver cirrhosis depending on the type of infection
* — significantly to the group of patients with mono-infection ($p < 0.05 - 0.001$)

процедуры [14,15], что побуждает поиск информативных и неинвазивных методов оценки фиброза печени. Известно, что сывороточными маркерами фиброза ткани рассматриваются различные коллагены (тип I, III, IV, V, VI), из которых при патологии печени коллаген I и IV типа как компонент базальной мембраны гепатоцитов заслуживает особого внимания. Если уровень коллагена IV типа отображает текущие гепатоцеллюлярные повреждения на начальных этапах и процессы регенерации лобулярной структуры печени, то на поздних стадиях патологического процесса в печени происходит аккумуляция в экстрацеллюлярном матриксе (ЭЦМ) фибриллярных типов коллагена, в частности I типа, который участвует в формировании мостовидного фиброза и цирроза [16]. При этом диагностическими критериями фиброгенеза выступают N-терминальные пропептиды (PINP), а фибролизиса — C-терминальные телопептиды проколлагена I типа [17]. В ходе исследования этих маркеров установлено (табл. 2), что независимо от этиологии ЦП уровни N-терминальных пропептидов проколлагена I типа достоверно повышались относительно контрольных значений ($p < 0,001$), причем с большей выраженностью у детей с микст HDV-вирусным генезом ЦП, что указывало на более интенсивный процесс фиброгенеза в печени.

В тоже время, содержание C-терминальных телопептидов проколлагена I типа было неоднозначным. Если при моноинфекции ЦП их уровни достоверно повышались, то в случаях микст-инфекции — снижались ($p < 0,05$). Исключение составили дети

с ЦП В + С, где значения находились на уровне контрольных. Учитывая, что при преобладании процессов фиброгенеза автоматически активируется система фибролизиса для поддержания физиологического равновесия обмена соединительной ткани, то полученные результаты позволили заключить, что у детей с циррозом при микст-инфекции, особенно при наслоении дельта-инфекции, процессы фибролизиса значительно угнетены, что свидетельствовало о прогрессировании деструктивных процессов в печени. У детей с ЦП В + С функциональная активность этих разнонаправленных систем находится в напряженном состоянии, а в случаях ЦП при моноинфекции отмечается частичная сохранность компенсаторных механизмов экстрацеллюлярного матрикса клетки. Следовательно, данные маркеры фиброза можно рассматривать как индикаторы компенсации и прогрессирования патологического (цирротического) процесса в печени у детей.

Выводы

1. В структуре вирусной этиологии ЦП у детей превалирует микст-инфекция (77,1%), где большая доля принадлежит HDV-инфицированию (В + С + D — 35,6% и В + D — 23,7%), рассматриваемому как предиктор прогрессирования болезни.

2. Тяжесть ЦП у детей зависит от вида инфицирования — чем больше персистирующих вирусов, тем тяжелее протекает заболевание — особенно в случаях наслоения HDV-инфекции, когда в большинстве случаев (60%) был диагностирован класс С ЦП. При этом в клинической картине выявлялись все синдромы, сопутствующие ЦП, с преобладанием холестатического синдрома и длительного субфебрилитета.

3. Различные уровни N-терминальных пропептидов и C-терминальных телопептидов проколлагена I типа у детей с ЦП вирусной этиологии отражают не только степень гепатоцеллюлярных повреждений, но и могут служить маркерами уровня компенсации и прогрессирования заболевания. Наиболее выраженные деструктивные изменения были характерны для ЦП с наслоением дельта инфекции.

4. Частота и выраженность осложнений ЦП у детей определяются видом инфицирования. Наиболее частые осложнения характерны для ЦП смешанного В + С + D и В + D генеза. Развитие осложнений усугубляет течение и прогноз ЦП у детей, что требует изыскания новых профилактических мер и эффективных методов лечения.

Литература/References:

1. Durand F, Valla D. Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child-Pugh versus MELD. *Hepatology*. 2005. 42(suppl):100–107.

2. The-La Huo, Shou-Dong Lee, Han-Chieh Lin. Selecting an optimal prognostic system for liver cirrhosis: the model for end-stage liver disease and beyond. *Liver Int.* 2008. 28(5):606–613.
3. Чуелов С.Б., М.О. Гаспарян, Г.В. Чаплыгина, О.В. Молочкова, Н.А. Гусева, А.Л. Россина, И.Б. Брюсова, В.П. Нажимов, Г.И. Волкова, А.В. Дроздов, Л.М. Карпина, А.Э. Степанов, М.Н. Сухов. Дифференциально-диагностические признаки и особенности течения цирроза печени при вирусных гепатитах у детей. *Детские инфекции.* 2006; 1:21–23.
Chuelov S.B., M.O. Gasparyan, G.V. Chaplygina, O.V. Molochkova, N.A. Guseva, A.L. Rossina, I.B. Bryusova, V.P. Najimov, G.I. Volkova, A.V. Drozdov, L.M. Karpina, A.E. Stepanov, M.N. Sukhov. Differential diagnostic signs and features of the course of liver cirrhosis in viral hepatitis in children. *Detskie Infektsii=Children's Infections.* 2006; 1: 21–23. (In Russ.)
4. Gottahardt D., Weiss K., Baumgartner M. et al. Limitations of the MELD score in predicting mortality or need for removal from waiting list in patients awaiting liver transplantacion. *BMC Gastroenterology.* 2009: 167–172.
5. Saab S., Niho H., Comulada S. et al. Mortality predictors in liver transplantant recipients with recurrent hepatitis C cirrhosis. *Liver Int.* 2005. 25(5):940–945.
6. Tandon P., Garcia-Tsao G. Prognostic indicators in hepatocellular carcinoma: A systematic rewiw of 72 studies. *Liver Int.* 2009. 29(4):502–510.
7. Иноятова Ф.И. Хронический вирусный гепатит С у детей. Ташкент: Изд. «Шарк», 2009: 415.
Inoyatova F.I. Chronic viral hepatitis C in children. Tashkent: Ed. Shark, 2009: 415. (In Russ.)
8. Учайкин В.Ф., С.Б. Чуелов, А.Л. Россина, А.В. Смирнов, И.Б. Брюсова, Г.И. Волкова, А.В. Дроздов, Ю.Н. Иванова, Л.М. Карпина, Л.И. Коновалова, В.П. Нажимов, А.Э. Степанов. Циррозы печени у детей. *Педиатрия.* 2008. 87(5): 52–59.
Uchaykin V.F., S.B. Chuelov, A.L. Rossina, A.V. Smirnov, I.B. Bryusova, G.I. Volkova, A.V. Drozdov, Yu.N. Ivanova, L.M. Karpina, L.I. Konovalova, V.P. Nazhimov, A.E. Stepanov. Cirrhosis of the liver in children. *Pediatria=Pediatrics.* 2008. 87 (5): 52–59. (In Russ.)
9. Fontana R.J., Hann H.W., Perrillo R.P. et al. Determinants of early mortality in patients with decompensated chronic hepatitis B treated with antiviral therapy. *Gastroenterology.* 2002. 123: 719–727.
10. Fornis X., Ampurdanes S., Llovet G.M. et al. Identification of Chronic Hepatitis C Patints Without Hepatic Fibrosis by a Simple Predective Model. *Hepatology.* 2002. 6(4): 986–992.
11. Moreau R., Deleque P., Pessione F. et al. Clinical characteristics and outcome of patients with cirrhosis and refractor ascites. *Liver Int.* 2004. 24(5): 267–275.
12. Schiff E., Lai C., Hadziyannis S. et al. Adefovir dipivoxil for wait-listed and post-liver transplantacion patients with lamivudine – resistant hepatitis B: final long-term results. *Liver Transpl.* 2007. 13: 349–360.
13. Yeung E., Yong E., Wong F. Renal desfunction in cirrohosis: Diagnosis, treatment fnd prevention. *Medscape Gen. Med.* 2004. 6(4):9.
14. Пирогова И.Ю., Пышкин С.А. Алгоритм дифференциальной диагностики хронического гепатита и цирроза печени у больных с хронической HCV- HBV-инфекцией. *Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатологии.* 2001. 2:19–26.
Pirogova I.Yu., Pyshkin S.A. Algorithm for the differential diagnosis of chronic hepatitis and cirrhosis in patients with chronic HCV-HBV infection. *Klinicheskie Perspektivi Gastroenterologii, Hepatologii=Clinical Perspectives Gastroenterol., Hepatology.* 2001. 2: 19–26. (In Russ.)
15. Пирогова И.Ю., Пышкин С.А. Диагностика фиброза печени: инвазивные и неинвазивные методы. *Сибирский медицинский журнал.* 2011. 3: 10–15.
Pirogova I.Yu., Pyshkin S.A. Diagnosis of liver fibrosis: invasive and non-invasive methods. *Siberian Medical Journal.* 2011. 3: 10–15. (In Russ.)
16. Пархоменко Л.К., Страшок Л.А., Бузницкая Е.В. Сывороточные маркеры в диагностике фиброгенеза печени у подростков с ожирением. *Научные ведомости.* 2014. 4(175), вып. 25: 106–110.
Parkhomenko L.K., Strashok L.A., Buznitskaya E.V. Serum markers in the diagnosis of liver fibrogenesis in adolescents with obesity. *Scientific Statements.* 2014. 4 (175), Issue 25: 106–110. (In Russ.)
17. Пархоменко Л.К., Страшок Л.А., Бузницкая Е.В. Вопросы диагностики неалкогольной жировой болезни печени в подростковом возрасте. *Здоровье ребенка.* 2011. 7(34): 107–112.
Parkhomenko L.K., Strashok L.A., Buznitskaya E.V. Issues of diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease in adolescence. *Zdorovie Rebenka=Child health.* 2011. 7 (34): 107–112. (In Russ.)

Информация о соавторах:

Иногамова Гульноза Захиджановна, к.м.н., ст. научн. сотр., Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр Педиатрии МЗ РУз, Ташкент, Узбекистан; **Gulnoza Inogamova**, PhD, Senior Researcher of the Hepatology Department of the Republic Specialized Scientific-practical medical Center of Pediatrics of the Ministry of Health of Uzbekistan; Tashkent, Uzbekistan; hepar.child@yandex.ru

Конфликт интересов: Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest: The authors confirmed the absence conflict of interest, financial support, which should be reported.